جامعة الطائف
TAIF UNIVERSITY
١٤٢٤ هـ - ٢٠٠٣ م

المملكة العربية السعودية
وزارة التعليم
جامعة الطائف

كرسي آل سعيدان
لأبحاث الاضطرابات
السلوكية الجينية

التوحد
والكروموسومات والجينات

كرسي آل سعيدان لأبحاث الاضطرابات السلوكية الجينية

المشرف على الكرسي أ. د. عادل التراس

مقدمة:

يمثل التوحد لغزاً كبيراً بالنسبة للباحثين في مجال الاضطرابات السلوكية، فالتوحد له سمات كثيرة تتباين في شدتها من طفل/شخص لآخر ويصعب تشخيصه، لذلك تم وضع قواعد أساسية لعملية التشخيص معروفة وموحدة عالمياً، وتتباين أسباب التوحد كما هو الحال في صفاته. ولذلك نجد أن الكثيرون ينظرون للتوحد على أنه متعدد الأسباب فهناك من يرجع حدوث التوحد إلي بعض التغيرات الحيوية المرتبطة بالأعصاب والتي تؤثر على المخ، والبعض الآخر يعتقد أن له أسباباً وراثية، منذ فترة طويلة يفترض أن هناك سبب مشترك بين المستويات الجينية، والمعرفية، والعصبية يؤدي إلى ثالوث أعراض التوحد المميزة. ومع ذلك، هناك شك متزايد في أن التوحد هو اضطراب معقد لجوانبه الأساسية أسباب مميزة تحدث معًا في كثير من الأحيان.

وللتوحد أسس وراثية قوية ، على الرغم من أن جينات التوحد معقدة، وأنه من غير الواضح ما إذا كان يمكن تفسير سبب التوحد من خلال الطفرات النادرة، أن من خلال وجود مجموعات نادرة من المتغيرات الجينية المشتركة. وفي بعض الحالات النادرة، يرتبط التوحد بقوة شديدة مع العوامل المسببة للتشوهات الخلقية، وتحيط الخلافات بالمسببات البيئية الأخرى ، مثل المعادن الثقيلة والمبيدات الحشرية أو لقاحات الطفولة ، ولا يمكن تصديق افتراض اللقاح بيولوجيًا، لقلة الأدلة العلمية المقنعة.

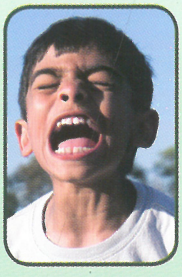
وعلى ذلك فنحن نتساءل هل التوحد مرض وراثي؟ وهذا يعنى انتقال الصفات من الآباء إلي الأبناء عن طريق الجينات الوراثية، لكن هذا المصطلح لا ينحصر في هذا المفهوم فقط، فهناك العديد من الجينات الوظيفية والتركيبية وأن المادة الوراثية المسئولة عن كافة صفات الإنسان تتراوح نسبتها بين ٥ - ١٠٪ وهو ما يطلق عليه اسم الجينات التركيبية ، وفي المقابل نجد أن باقي الجينات ونسبتها تتراوح بين

٩٠ - ٩٥٪ لا تعبر عن نفسها إلا في ظروف بيئية غير طبيعية، وفي نفس الوقت إمكانية حدوث الطفرات الجينية نتيجة بعض الظروف البيئية، وهو ما يسبب تراكيب وراثية جديدة ناهيك عن عملية العبور الوراثي والتوزيع العشوائي للكروموسومات وكلها مصادر أساسية للتباين والحصول على تراكيب وراثية جديدة.

ولقد كانت الأبحاث العلمية المتعلقة بالتوائم المتطابقة وراثيا الناتجة من بويضة واحدة هي الوميض العلمي الذى من خلاله تم الربط بين حدوث التوحد والتغيرات الوراثية أو بمعني آخر التوحد والجينات الوراثية ، فنسبة حدوث التوحد بين التوائم المتطابقة أعلى بكثير من نسبة التوحد في التوائم الغير متطابقة والتي تتماثل نسبة حدوث التوحد فيها مع الأفراد العادية (الغير توائم). ولقد كان هناك اعتقاد سائد بين العلماء أن سبب حدوث التوحد يرجع الي التغيرات في كروموسوم X أو بمعني آخر كروموسوم الجنس، حيث تركيب الفرد المذكر XY بينما تركيب الأنثى هو XX وذلك نتيجة ارتفاع الاصابة بين الذكور إلي حوالي ٤ أضعاف نسبة الاصابة في الإناث ولكن تم نفي ذلك لاحقا.

لكن ماذا يعني لنا اكتشاف جين أو الجينات المسئولة عن التوحد؟ مثل هذا الاكتشاف سيساعد على تشخيص التوحد، وسيساعدنا على فهم التوحد أكثر. وما أكثر الأشياء التي نحتاج أن نفهمها.

التوحد والكروموسومات



تحتوى الخلايا الجسدية على ٤٦ كروموسوم أو بمعني آخر ٢٣ زوجا من الكروموسومات، ٢٢ زوجا من تلك الكروموسومات متشابهة بمعنى أن فردى كل زوج يكون متشابهان في الطول وعدد المواقع، أما الزوج الأخير فيطلق عليه كروموسوم الجنس وكرموسوما هذا الزوج غير متشابهين فأحدهما قصير ويطلق عليه Y ويأتى من الذكر لأن تركيب الذكر جنسيا XY أما الآخر طويل ويطلق علي X وهو يمثل الأنثى في حالة التركيب الوراثي XX. لقد تم بدقة واضحة تحديد دور العوامل الوراثية المسئولة عن اضطرابات

طيف التوحد، غالبية الكروموسومات تحتوي على مواقع وراثية مسئولة عن ظهور طيف التوحد . وبشكل عام لا يمكن إرجاع سبب التوحد إلى الوراثة المندلية (أحادية الجينات) أو إلى شذوذ الكروموسوم الواحد. ولم تظهر أي من المتلازمات الوراثية المرتبطة بالإيدز سببًا انتقائيًا للتوحد، وللعديد من الجينات المرشحة الموجودة آثارًا صغيرة محدودة على أي جين معين. وقد ينتج العدد الكبير للأفراد المصابين بالتوحد في عائلة لم يصاب باقي أفرادها بهذا المرض بسبب تضاعف المادة الوراثية أو حذف جزء منها أو نسخها خلال الانقسام الاختزالي وبالتالي فإن جزءًا كبيرًا من حالات التوحد قد يرجع إلى أسباب جينية وراثية وليست موروثة: لذا فإن الطفرة التي تسبب التوحد ليست موجودة في جينيوم الأبوين.

هناك مجموعات علمية كثيرة، تبحث في التوحد وأسبابه الجينية، وفي السنوات الخمس الماضية قامت الدراسات بالربط بين التوحد وأكثر من عشرة كروموسومات، وهذا قد يكون في نظر البعض دلالة على تخبط الباحثين الذين نراهم تائهين بين أكثر من كروموسوم بحثاً عن الجين المطلوب لكن نظرتنا هذه قد تكون خاطئة. فالنظريات الحديثة ترجح أن التوحد قد يكون نتاج خلل في أكثر من جين (بين ثلاثة إلى عشرة)، وأن هذه الجينات تختلف باختلاف السمات والصفات التي تظهر على الشخص. وفي هذه الحالة لا ينظر للجينات على أنها السبب الأساسي الوحيد بل هي عامل مساعد يزيد من نسبة التوحد. لذلك فإن هؤلاء الذين يبحثون عن الجين في كروموسوم رقم واحد قد يجدون علاقة قوية بين هذا الكروموسوم وبين التوحد؛ وهؤلاء الذين يبحثون عن الجين المسئول في الكروموسوم السابع قد يجدون علاقة قوية بينه وبين التوحد. ما يزال العلماء يبحثون وحتى الآن لم يرفع أحدهم يده وهو يصرخ قائلاً: وجدته (أقصد وجدتهم) وهذا طبيعي فمثل هذه الأبحاث قد تأخذ عقوداً من الزمن حتى تأتي بنتيجة، وكما لاحظتم فإن المسافة الزمنية كبيرة بين أول دراسة عن التوائم التي أعطت العلماء خيطاً أولياً للبحث والتنقيب وبين الدراسات الحالية التي تبحث في هذا الكروموسوم أو ذاك. هل دخلت في متاهات علمية.

التوحد والجينات

بعد فك شفرة الجينوم البشرى تم تحديد العديد من العوامل الوراثية وخاصة الجينات التى يمكن وصفها بأنها تكون مهيئة لحدوث طفرات بها وتكون مسئولة مسئولية مباشرة او غير مباشرة لحدوث التوحد ، ولقد تم الكشف عن متلازمة فراجل و رايت وامكن تحديد خصائصهما في الأفراد المصابين بالتوحد ، ولقد تم تحديد أول طفرات جينية بين الأشقاء وذلك في عام ٢٠٠٣ م ، ومنذ ذلك الحين والأبحاث الوراثية تسير في ذلك الاتجاه المتشابك لمعرفة فعل وتنظيم عمل الجينات المتداخلة مع بعضها البعض والمسببه لحدوث التوحد .

وسوف نستعرض حاليا أهم الجينات التى تم تحديدها والتى تقوم بدور هام في استحداث التوحد وهي مقسمة إلى أربع مجموعات متميزة على النحو التالى :

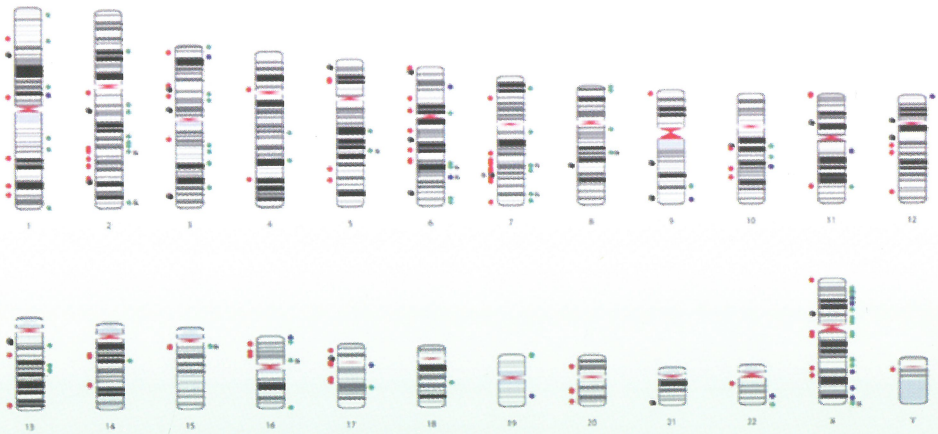
١. الجينات النادرة (Rare): هي الجينات الموجودة في أشكال نادرة أحادية المنشأ ومسئولة عن ظهور التوحد ASD. أنواع الأليلات المتغيرة ضمن هذه الفئة تشمل الأشكال النادرة أحادية الجينات المسئولة عن الاضطرابات أو الطفرات المرتبطة مباشرة مع ظهور التوحد. ومن الأمثلة على ذلك NRXN1 وSHANK3 وعددها ٨١ جين.

٢. جينات المتلازمات (Syndromic): هي الجينات الموجودة في صورة المتلازمات التي من خلالها يمكن تطوير ظهور أعراض التوحد على مجموعة من الأطفال، ومن الأمثلة على ذلك FMR1 (متلازمة X فراجل) وMECP2 (متلازمة ريت) وعددها ٢١ متلازمة.

٣. الجينات المصاحبة (Association): هي الجينات ذات الأشكال الشائعة التي يمكن من خلالها حدوث خطر صغير يؤدى لظهور التوحد وسبب ذلك غير معروف لذلك يطلق عليه التوحد

المجهول السبب. ومن الأمثلة على ذلك MET وGABRB1 وعددها ٨٤ جين.

٤. الجينات الوظيفية (Functional): هي الجينات التى من خلال وظيفتها يمكن الكشف عن التوحد في الأطفال وتلك الجينات غير مصنفة ضمن المجاميع الأخرى من الجينات. ومن الأمثلة على ذلك CADSP2، والتي من خلال فئران التجارب المحورة وراثيا تظهر خصائص التوحد، ولكن هذه الجينات نفسها غير مرتبطة مباشرة إلى الحالات المعروفة من التوحد ASD وعددها ٢٣ جين.



توزيع الجينات المسئولة عن التوحد على كروموسومات الانسان:

على يسار الكروموسوم:

اللون الأحمر: الجينات المصاحبة عددها = ٨٤ جين

اللون الأسود: الجينات الوظيفية = ٢٣ جين

على يمين الكروموسوم:

اللون الأخضر: الطفرات النادرة = ٨١ جين

اللون الأزرق: فئة المتلازمات = ٢١ متلازمة

أهم الأعراض التي تصاحب أطفال التوحد:

١/ القصور الاجتماعي.

- النمط الانعزالى.
- النمط السلبي.
- نمط الناشطين بطريقة شاذة.
- النمط الرسمي المتكلف.

٢/ القصور في التواصل اللغوى.

٣/ فقدان القدرة على التخيل.

Al-Saedan Research Chair for Genetic Behavioral Disorders

مؤسسة محمد بن عبد الله
بن سعيدان وأولاده الخيرية

اكتسب بيدك

لمزيد من المعلومات

المشرف على الكرسي أ. د. عادل التراس

جوال: ٠٥٠٣٠٤٤٩٦٨

adeltarras@hotmail.com